Vitamin A

السلام عليكم ورحمة الله وبركاته .. بِسۡمِ ٱللَّهِ ٱلرَّحۡمَٰنِ ٱلرَّحِيمِ

هنستأنف الكلام عن vit. A.

هنتكلم عن ال **functions** وال **deficiency manifestations** مع بعض:

1- Vitamin A is very important for vision

خدنا الكلام ده في ال physiology، vit. A بيتحول إلى (**Retinal**) vit. A aldehyde وده بيتحد مع بروتين معين موجود في **rods** and **cones**.

إحنا عارفين إن ال **rods** شغلها night vision، وال **cones** شغلها day vision وفيه منهم 3 أنواع حسب ال sensitivity to different colors.

هنتكلم عن ال **rhodopsin** اللي موجود في ال **rods** واللي بيبقى concerned with night vision وطبعا يه ما يعادله في ال cones.

ال **rhodopsin** مكون من بروتين اسمه **opsin** و**11-cis retinal** ويفضل متخزن في ال **rods** لغاية ما يتعرض للضوء (**photons**).

ال **energy of photons** تعمل photochemical change ويتحول ال **rhodopsin** بالتدريج إلى **Lumirhodopsin** ثم **Metarhodopsin I** ثم **Mata rhodopsin II** ثم يتكسر إلى **all trans retinal** و**opsin**. *وال opsin ده مايقدرش يتحد مع all trans retinal، لازم مع 11-cis retinal، فلازم نحول ال all trans retinal ب isomerase إلى 11-cis retinal.*

وفي الآخر بيحصل initiation of nerve impulse ومش هنخش في التفصيلات بتاعتها لأنها قصة طويلة وخارجة عن نظام ال vitamins.

طبعا مش ال all trans retinal بس هو اللي بيتحول ل 11-cis retinal؛

بمعنى إن أنا عندي 11-cis retinal موجود في ال rods & cones باستمرار، مش هستنى لما يتكون all trans عشان أحوله 11-cis، <u>ووجود 11 Cis- retinal يعتمد على كمية ال vitamin A عندي</u>.

يعني لو عندي **Vitamin A Deficiency** هل عملية ال regeneration of rhodopsin تبقى سريعة؟؟ لأ تبقى بطيئة. ولذلك من أوائل مظاهر ال Vitamin A Deficiency هو **Nyctalopia** يعني night blindness اللي هو بالعربي "العشى"، يعني مايشوفش كويس بالليل أو لو انتقل من مكان فيه ضوء قوي لضوء ضعيف.

VISIT…

LANZAROTE
Caliente.COM

لو عندك كمية كبيرة من vitamin A واتنقلت من حته فيها ضوء قوي لضوء ضعيف مافيش مشكلة لأن عندك store من vitamin A بيتحول لكميات كبيرة من 11-cis retinel وال regeneration سريع فتشوف كويس. الوقت اللازم لده اسمه **Dark Adaptation Time**.

فيه طريقة تانية بتحول ال **all trans retinal** إلى 11-cis retinal، إنه يتحول الأول ب **RetinalReductace** ل **alltransretinol** وده بال **isomerase** يتحول ل **11-cis retinol** وبعدين يتأكسد ل **11-cisretinal** بال **RetinalReductase** برده. *زمان كانوا فاكرين إن الخطوة الأخيرة دي بتحصل في ال liver ولكن مايلزمش، بتحصلبردو في ال retina.*

هل ال Nyctalopia هي ال early sign of vitamin A deficiency؟ لأ، قبلها بيبقى فيه loss of green vision.

هنا خدوا بالكو vitamin A بيشتغل على هيئة **Aldehyde**.

2- Cell Growth and Differentiation

هنا بيشتغل ك **RetinoicAcid**.

ال Retinol بيتحول إلى Retinoic Acid "طبعا الأول يتأكسد إلى retinal ثم إلى retinoic acid"، وبعدين ال retinoic acid ده له receptor (Retinoic Acid Receptor RAR) مخصوص موجود في ال nucleus؛ بيعملوا مع بعض complex وده يأثر على **Retinoic Acid Response Element (RARE)** in DNA، وده بعد كده يأثر على ال gene expression؛ يعني ينشط بعض ال genes ويقلل نشاط genes أخري.

3- Health of Epithelium

هنا ال **RetinoicAcid** وال **Retinol** هما الاتنين مهمين.

- ال Retinoic Acid لما بيتحد مع ال receptor بتاعه ويأثر على ال gene expression من ضمن الحاجات اللي بيقللها ال **expression of High Molecular Weight (MW) Keratins** وبالتالي بيقلل ال keratinization of epithelium.
- إنما على هيئة Retinyl (Retinol) Phosphate بيشيل ال oligosaccharide chains أثناء بناء ال glycoproteins وطبعا ال glycoproteins مهمين for the health of mucous membranes.

فنقص ال vitamin A بيبان على هيئة إيه؟ Keratinization of epithelium of:

1- **Lacrimal Gland** فتبطل تفرز tears ويؤدي إلى Xerophthalmia يعني Dry Eye.
2- **Cornea** فيحصل CornealOpacity يعني عتامة وده يؤدي إلى Blindness.
3- **Conjunctiva** ويعمل grayish white spots اسمها BitotSpots.
4- **Hairfollicles** فتكبر وتعمل RoughSkin.

5- **RespiratoryTract** فيعرض الشخص إلى RespiratoryInfection.
6- **UrinaryTract**فيتعرض إلى Stones and UrinaryTractInfection عشان مش smooth.
7- **SebaceousGlands** ويعمل Acne.

**إزاي لما يبقى ال keratinized epithelium يعرض ل infection؟*

لأنه أصبح weak، can be easily penetrated by bacteria.

4- Reproduction

ال **Retinol** هو اللي important.

Important for spermatogenesis in males and maintenance of fetus in females.

5- Growth of Bones and Teeth

هنا بردو ال **Retinoicacid** وال **Retinol** مهمين زي ما قلنا في ال epithelium.

- Retinoic Acid مهم for growth and differentiation of cell in bones and teeth زي ما قلنا من شويه.
- Retinyl Phosphateبيشيل ال GAGs عشان أعمل بيها proteoglycans اللي هي مهمة في تركيب ال bones and teeth.

يبقى **Vitamin A Deficiency** يؤدي إلى Delayedgrowthofbones and DelayedEruptionofteeth.

6- Antioxidant

محتمل إن له some antioxidant actionوال carotenoids are stronger antioxidants than Vitamin A. فال carotenoids وإلى حد ما vitamin A لهم anti-cancer,anti-atherogenic and anti-cataract actions ولكن الكلام ده مفيش عليه strong evidence.

طب أهم antioxidant بالمناسبة كده مين؟؟ Vitamin E.

Requirements:

1500 Retinol Equivalents = 1.5 mg vitamin A ≈ 5000 IU/day

Hypervitaminosis A

Vitamin Aزي بعض ال fat-soluble vitamins ممكن ال excessبتاعه يكون مضر، وقلنا المرة اللي فاتت ليه؟ لأن مش بنقدر نعملهم excretion in urine وبالتالي ماقدرش أتخلص منهم فلو أخدت excessهيبقوا accumulated في ال body غصب عني.

طب ال excess يعمل إيه؟

يعمل بعض المظاهر تشمل:

1- **Neurological manifestations:** Headache - Nausea - Vomiting.
2- **Skin:** FallingofHair - PeelingofSkin.
3- **Bone:** PainfulJoints - Hypercalcemia - Resorption

كلمة عن ال **Carotenemia**: يعني زيادة ال carotenes وبتبان على هيئة اصفرار في الجلد. طب إيه الفرق بينها وبين ال jaundice؟ *إنها مش بتبان في ال eye*. عادة ال jaundice بتبان في العين بسهولة أوي أكتر حتى من الجلد. طب إمتى يحصل carotenemia؟ لو خدت carotenes بكمية كبيرة. وبالذات يحصل إمتى؟ لو ماقدرتش أحول ال carotenes ل vitamin A في حالات ال **hypothyroidism** لأن تحويل ال carotene ل vitamin A محتاج ل **carotenase** وده بيزيد بال Thyroxin فلما مايكونش فيه thyroxin كفاية يقل هذا التحول ويظل على هيئة carotenes. إنما otherwiseمالهاش مشاكل.

Vitamin D

له precursors :2 **Ergosterol** وده موجود في ال yeast including fungi و**7-Dehydrocholesterol** وده بنعمله في جسمنا من ال cholesterol.

إيه الفرق بين الاتنين؟ فيه carbona و double bond زيادة في ال Ergosterol بس.

وبالتالي الاتنين لما يتعرضوا لل**UV rays** (**ال optimum wavelength من 290-315 nm**) يدوني Vitamin D. **Ergosterol** يديني **VitaminD$_2$** وده بنسميه **Ergocalciferol**. ال **7-Dehydrocholesterol** يديني **VitaminD$_3$** وبنسميه **Cholecalciferol** وكمان **Calciol**، *ليه؟ أولا ليه بنسميه calciferol؟ لأنه important in calcium metabolism، وبنسميه Calciol عشان فيه one OH group اللي هي في الأصل كانت موجودة في ال cholesterol وشابكة في carbona نمرة 3.*

يبقى ال **exposure to sunlight** يعتبر من أهم مصادر vitamin D. ومع الأسف المصدر ده بيتناقص بالتدريج، ليه؟ لأن الناس دلوقتي ابتدت تخاف من الشمس، ولما بيعرضوا أطفالهم للشمس بيبقى من ورا الإزاز، وده ماينفعش عشان إنت كده منعت 90% من ال UVR لأن الإزازبيمتص جزء كبير من ال UVR.

وفيه ناس كتير لما يتتعرض للشمس بتحطsunblock عشان ماتسمرش، وده بيشيل ال UVRخالص كأنك ماتعرضتش للشمس.

وده السبب إن actually دلوقتي أكتر vitamin له deficiency هو vitamin D نتيجة إن مصادره الغذائية محدودة والمصدر اللي اداهلنا ربنا عن طريق الشمس بنهرب منه.

إحنا لو عرضنا إيدينا بس للشمس لغاية ما الإيدينتحمر هنحصل على **2000-5000 IU** of Vitamin D. With age هذا التأثير بيقل، مقدرتي على تحويل ال 7-Dehydrocholesterol ل Cholecalciferol (D_3) بتقل. خدوا بالكو ال 7-Dehydrocholesterol ده available عندي باستمرار، أنا مش محتاجه من بره. ال Ergosterol بقى مش موجود عندي بس ده مش مهم، ليه؟ لأن Vitamin D_3 يغنيني دائما عن Vitamin D_2. يعني هل أنا محتاج الاتنين؟ لأ، واحد منهم كفاية.

طب إزاي بنحصل على vitamin D_2؟ بنعمل irradiation لل yeast اللي هي الخميرة وال ergosterol اللي فيها يتحول ل ergocalciferol. وهنشوف بعدين إن ال yeast مصدر كذلك لكل ال B vitamins.

Calciol لما يخش الجسم في ال **liver**، يشتغل عليه enzyme اسمه **25-Hydroxylase**؛ بيضيف hydroxyl group على نمرة 25. ويصبح كده فيه 2OH واحدة في نمرة 3 وواحدة في نمرة 25 فالناتج اسمه **25-Hydroxycholecalciferol** أو **Calcidiol**، وهو ده ال <u>storage and circulating form of vitamin D</u>.

يروح بعد كده لل**kidneys** ويحصله further hydroxylation في 1 position بال **1 α-Hydroxylase**، والناتج يبقى **1,25-Dihydroxycholecalciferol** أو **Calcitriol**، وده ال <u>active form of vitamin D</u>. ال 1 α-Hydroxylase ده موجود في ال kidney وكمان في حتت تانية زي ال

monocytesوال placenta. إيه أهمية وجوده في ال **Placenta**؟ لأن during pregnancy إحنا محتاجين vitamin D زيادة. طب وجوده في ال **monocytes** يدل على إيه؟ إنه related to immunity.

Requirements: **800-1000 IU**

دلوقتي هنتكلم عن **Regulation of activation of vitamin D**.

- إحنا قلنا إن في الأصل vitamin D؛ واللي عادة بيبقى D_3 بيجي من **7-Dehydrocholesterol** بال **25-Hydroxylase** وده موجود في ال liverبيتحول إلى **25(OH)D** أو **Calcidiol**، وده إلى حد ما inhibits ال 25-Hydroxylase *بس ده مش tight regulation*، ليه؟ لأن أنا عايز معظم ال vitamin D يتحول ل Calcidiol عشان أعمله storage وعشان بعد كده أوديه ال circulationللkidney ويتحول ل active vitamin D، فأنا مصلحتي إن يتكون باستمرار 25(OH)D. يبقى هنا ال regulation مش مهم بالنسبة لي.
- وبعدين قلنا ال **calcidiol** ده عن طريق ال **1 α-Hydroxylase** في ال kidneys يتحول ل **1,25(OH)2D** اللي هو **Calcitriol** أو active vitamin D، وبالتالي لازم نعمل control على إنتاج هذا المركب لأن كثره مضر ونقصه كذلك مضر. إزاي بنعمل control؟ ال calcitriol نفسه inhibitor للα-Hydroxylase 1، وكمان لو زاد ال calcitriol يشغل another enzyme اسمه **24-Hydroxylase** وده بيحول **25(OH)D** إلى **24,25(OH)2D** وده an inactive form of vitamin D.
- ال calcitriol في الآخر هيزود ال calcium وال phosphate في الجسم زي ما هنشوف بعد كده، إذن لو عندي phosphate كتير هيعمل inhibition لل α-Hydroxylase 1. وال calcium بقتأثير ال calcium بيبقى ***بطريقة غير مباشرة*** عن طريق ال Parathyroid Hormone (PTH)؛ نقص ال calcium يزود ال α-Hydroxylase 1 عن طريق إنه بيزود ال PTH.

من ناحية ال **absorption, transport, storage and mechanism of action of vitamin D** هنلاقي إن فيه شبه من vitamin A:

- إن هو absorbedبرده مع ال chylomicrons.
- وبعدين it's taken up by the liver.
- Carried in the blood مع Specific carrier protein: **Vitamin D Binding Protein (DBP)**.
- In the liver:vitamin D بيتحول ل 25(OH)D وده ال chief storage and circulating form.
- In the kidney: بيتحول ل $1,25(OH)_2D$ (Calcitriol) وده ال active form.
- Calcitriol بيتحد مع receptor intracellular protein ويعمل complex اللي بي bind مع **Vitamin D Response Element** in the DNA وبالتالي أحصل على mRNA Transcription **وده بيؤدي لبناء certain proteins زي:**

-**Osteocalcin:** وده bone protein بيعمل binding of calcium في ال bone.

-**Alkaline Phosphatase:** مهم for bone metabolism، بيكسر ال organic phosphate فيزيد تركيز ال phosphate ولما يزيد عن حد معين ومعاه ال calcium (solubility product)؛ يترسب calcium and phosphate.

-**Calbindin:** في ال intestineبيعمل binding of calcium in the intestinal epithelial cells وبالتالي يقال إن له دور في امتصاص ال calcium، ولو إن الأغلب إن vitamin D يؤثر على امتصاص ال calcium في ال kidneys.

Actions of Vitamin D:

1. بيزود ال absorption of calcium and phosphate from the intestines. فيه theory بتقول إنه بيزود ال calbindin. إنما فيه كلام جديد بقبيقول إن فيه Ca^{2+}/H^{+} ATPase موجودة على ال cell membrane ودي بتدخل calcium داخل الخلية وتطلع ال hydrogen بره فبتزود امتصاص ال calcium. Vitamin Dبيزود عدد ال Ca^{2+}/H^{+} ATPase pumps.
امتصاص ال phosphateبقبيبقى secondary to calcium، يعني vitamin D مالوش تأثير مباشر عليه.
2. بالنسبة للkidneyبيزود ال renal tubular reabsorption of calcium and phosphate فيمنع نزولهم في ال urine.

بالتأثير 1&2 هيساعد على ال bone mineralization بإنه يقدم للbone كميات كافية من ال calcium and phosphate عشان ال normal growth of bone.

3. له action على ال bones: بيساعد على ال normal calcification عن طريق بناء Osteocalcin and Alkaline Phosphatase بالإضافة ل supplying calcium and phosphate.
4. فيه تأثير آخر على ال bones عكس اللي فات: بيبان بس لو قللت ال calcium intake بحيث إن ال plasma calcium بيبتدي يقل، وده يزود ال PTH فيزود ال calcitriol عما هو مطلوب فيعمل mobilization of calcium and phosphate from bones. وده غرضه maintaining plasma calcium، لأن مين أديله priority أكتر؟؟ blood calcium طبعا لأن ممكن يعمل tetany لو قل.

إذن finally ما تأثيره على ال bones؟ ال physiological amounts يساعد على ال calcification، ال excess يعمل العكس؛ mobilization، ويعمل Hypercalcemia.

Deficiency Manifestations

- ✓ أول حاجة نقص في ال **absorption of calcium and phosphate** من ال intestine و increasedloss in urine.

- ✓ ال **plasma calcium** في الأول بيبقىnormal، ليه؟ لأن لما بيقل ال calcium شويه، يزيد على طول ال PTH وده يعمل mobilization of calcium from bones to maintain plasma calcium. هل يفضل كده على طول؟ لأ، بيتديبقل بعد كده.
- ✓ ال **plasma phosphate** من الأول بيقل، ليه؟ إشمعنى؟ لأن ال PTH اللي بيحافظ على ال calciumبيوطي ال phosphate؛ له **phophaturic action**.
- ✓ ال **Alkaline Phophatase (ALP)** بيزيد بردو نتيجة زيادة ال PTH.
- ✓ ال **bone calcium and phosphate**بيقلوا وده بيؤدي إلى soft bones.

نقص vitamin D يعمل مرضين: Rickets&Osteomalacia.

Rickets

ال Rickets هو الكساح وده بيحصل في ال children.

بيبان أعراضه في:

1. Head:بتبقى soft، و enlarged في نفس الوقت لأن ال brainبيزق من جوه وبالتالي الراس بتكبر شوية عن الطبيعي، و deformed، وفيه delayedclosure of fontanelles يعني بيتأخر عندهم ال ossification.

2. **Chest:**بيبقى فيه حاجة اسمها Pigeonchest و Rosarychest و Harrison'sSulcus، إيه دول؟

- ➢ **Pigeon Chest:**الcut section of chest بيتغير شكله من kidney-shaped إلى **triangular**، ليه؟ لأن ال lungsبتشد على ال soft bones of chest wall باستمرار من جوه لأن دايما عنده tendency to collapse.

- ➢ **Rosary Chest:** أولا rosary يعني سبحة، وهنا بيحصل enlargement of the costochondral junctions، إشمعنى؟ *لأنه في الأول كانوا cartilage وبعدين بيحصلossification عندهم "ال costochondral junctions بتعادل ال epiphysis في ال long bones" فالمفروض ال cartilage ينمو ثم يقلب bone؛ هنا بينمو بس مش بيقلبbone، عشان كده بينمو زيادة عن اللزوم. فيدينى nodules بتبان واضحة أوي under the skin.*

- ➢ **Harrison's Sulcus:** في نفس الوقت يبان على سطح ال chest من بره depression عند ال origin of costochondral origin of diaphragm اللي بيشد على ال chest من جوه.

3. **Trunk:**بيحصلKyphosis أو Scoliosis.

4. **Pelvis:** يبقى contracted، يعني ال internal diameters تقل؛ يبقى ضيق. وده مشكلته في ال femalesهيبقى ال labor صعب.

5. **Long Bone:** بالنسبة للlegs يحصل اعوجاج بالذات لما الطفل يبتدي يقف لأن بيضغط بوزنه على ال soft legs، وممكن تتعوج لبره (bowlegs يعني قوس) أو لجوه (knock-knees عشان ركبه بتخبط في بعضها وهو ماشي).
بيحصل كمان enlargementoflowerendsofradius,tibia and fibula؛ دول هم ال growing ends.

Osteomalacia

لين العظام وبيحصل في ال adults.

أعراضه:

1. **Bone Deformity:**على هيئة Kyphosis, Scoliosis and ContractedPelvis.
2. **Bone Fractures**.

ونكمل المرة الجاية إن شاء الله..